



ARTIGO DE REVISÃO

EFICÁCIA DA CETAMINA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR RESISTENTE AO TRATAMENTO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Efficacy of ketamine in patients with treatment-resistant major depressive disorder: an integrative review

Ana Carolina Souza Ameno¹, Maria Clara Antoniassi Caron², Ana Luiza Gonçalves Campos², Bárbara Míziara Morais Andrade², Beatriz Semprini dos Santos², Daniel Augusto Campos Carmozini², Gabriela Barbieri Scanavez², Eliane Ferreira Ghidini³, Maria Clara Rodrigues dos Santos⁴, Maria Eduarda Nakayama Albertini⁴, Andrew Pereira da Silva⁵

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 2 | Ano 2024

RESUMO

A depressão resistente ao tratamento (DRT) é uma condição psiquiátrica definida pela falta de remissão suficiente dos sintomas depressivos após, no mínimo, duas tentativas de tratamento antidepressivo com doses e duração adequadas, com estimativas de prevalência que variam de forma significativa, com valores entre 12 a 55%, o que ocorre pela falta de critérios consistentes usados para sua determinação. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, a partir de ensaios clínicos publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de uma pesquisa de revisão integrativa, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: artigos com texto completo disponível, ensaios clínicos randomizados, publicados no último ano (2023-2024), nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem acerca do uso da cetamina em pacientes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Ficou constatado que a administração intravenosa da cetamina demonstrou eficácia significativa em comparação com placebos e tratamentos convencionais, proporcionando alívio imediato que se mantém por semanas após a administração. Além disso, a cetamina racêmica administrada por via subcutânea também apresentou resultados encorajadores, com taxas de remissão de sintomas superiores às dos tratamentos comparativos, como o midazolam, o que ressalta a viabilidade dessa via de administração como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento contínuo da DRT.

Palavras-chave: Cetamina; Transtorno Depressivo Maior; Ensaio Clínico Randomizado.

ABSTRACT

Treatment-resistant depression (TRD) is a psychiatric condition defined by the lack of sufficient remission of depressive symptoms after at least two attempts at antidepressant treatment with adequate doses and duration, with prevalence estimates that vary significantly, with values between 12 to 55%, which occurs due to the lack of consistent criteria used for its determination. The present review study sought to evaluate new studies on the efficacy and safety of ketamine in patients with treatment-resistant depression, based on clinical trials published in current medical literature. This is an integrative review research, which took into account the following inclusion criteria: articles with full text available, randomized clinical trials, published in the last year (2023-2024), in English, Portuguese or Spanish and that addressed the use of ketamine in patients with treatment-resistant major depressive disorder. It was found that intravenous administration of ketamine demonstrated significant efficacy compared to placebos and conventional treatments, providing immediate relief that lasts for weeks after administration. Furthermore, racemic ketamine administered subcutaneously also showed encouraging results, with symptom remission rates higher than those of comparative treatments, such as midazolam, which highlights the viability of this route of administration as an effective and safe alternative to continuous treatment. from DRT.

Keywords: Ketamine; Major Depressive Disorder; Randomized Clinical Trial.

- 1 - Prefeitura de Contagem - MG
- 2 - Universidade de Franca (Unifran)
- 3 - Faculdade Unicesumar - Corumbá
- 4 - Faculdade Unicesumar - Maringá
- 5 - Universidade Federal de Pernambuco

Autor de correspondência

Ana Carolina Souza Ameno

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição psiquiátrica que se caracteriza pela presença de um estado de mau humor persistente, além de comprometimento cognitivo e perda de interesse ou prazer nas atividades diárias, o que ocorre com duração de, pelo menos, duas semanas. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão se tornará a principal causa de carga de doenças em todo o mundo até 2030. Além disso, destaca-se que os transtornos mentais são responsáveis por volta de 25% e 33% de todos os anos vividos com incapacidade em países subdesenvolvidos e desenvolvidos, respectivamente.^{1,2}

Dentro desse espectro, um pequeno grupo de pacientes se enquadra como tendo depressão resistente ao tratamento (DRT). A DRT é definida como a falta de remissão suficiente dos sintomas depressivos após, no mínimo, duas tentativas de tratamento antidepressivo com doses e duração adequadas. Entretanto, sabe-se que a prevalência da DRT é difícil de ser determinada, uma vez que existe ausência de uma escala universalmente aceita para avaliação da depressão resistente ao tratamento. Existem determinados questionários disponíveis, como o Beck Depression Inventory e a Hamilton Depression Rating Scale, os quais avaliam a gravidade dos sintomas depressivos, porém não são adaptados, de forma específica, para definir a resistência ao tratamento utilizado neste grupo de pacientes.^{3,4}

Em relação à epidemiologia da DRT, sabe-se que as estimativas de prevalência da mesma variam de forma significativa, com valores entre 12 a 55%, o que ocorre, em especial, pela falta de critérios consistentes usados para sua determinação. A expressão pseudo-resistência, por vezes, é utilizada para se tratar da falta de resposta ao tratamento inadequado em termos de duração ou dose de antidepressivos, entretanto parece que mais fatores podem ocasionar a chamada depressão de pseudo-resistência.^{5,6}

Outro dado em relação aos pacientes deste grupo demonstra que apenas 20% dos pacientes com resistência ao tratamento alcançam a remissão, mesmo após múltiplas intervenções realizadas. Ademais, pacientes com depressão resistente ao tratamento também apresentam uma taxa de 17% de tentativas de suicídio e relatam ideação suicida com uma frequência duas vezes mais elevada do que entre pacientes com depressão responsiva ao tratamento.^{7,8}

O custo relativamente mais alto da doença que é vinculado ao transtorno depressivo resistente é diretamente devido à maior utilização de cuidados de saúde e à necessidade de tratamentos mais complexos. Nesse caso, custos indiretos mais altos também são relatados na DRT como consequência de um comprometimento relativamente maior na função psicossocial, além de uma maior necessidade de benefícios por incapacidade,

maior incapacidade no ambiente laboral e absenteísmo, bem como o impacto negativo sobre os cuidadores.⁹⁻¹²

Em relação ao manejo da depressão resistente ao tratamento, a literatura atual relata benefícios relacionados ao medicamento cetamina quando utilizados em tais pacientes. A cetamina é um novo antidepressivo de ação rápida, definido como antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), o qual parece aumentar a liberação de glutamato sináptico. Além disso, a cetamina tem uma meia-vida curta com uma breve duração de efeitos antidepressivos, o que pode durar alguns dias.¹³⁻¹⁶ Diante disso, o presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança da cetamina em pacientes com depressão resistente ao tratamento, a partir de ensaios clínicos publicados na literatura médica atual.

METODOLOGIA

O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em junho de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Ketamine” e “Treatment-resistant depression”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Cetamina” e “Depressão resistente ao tratamento”. Os

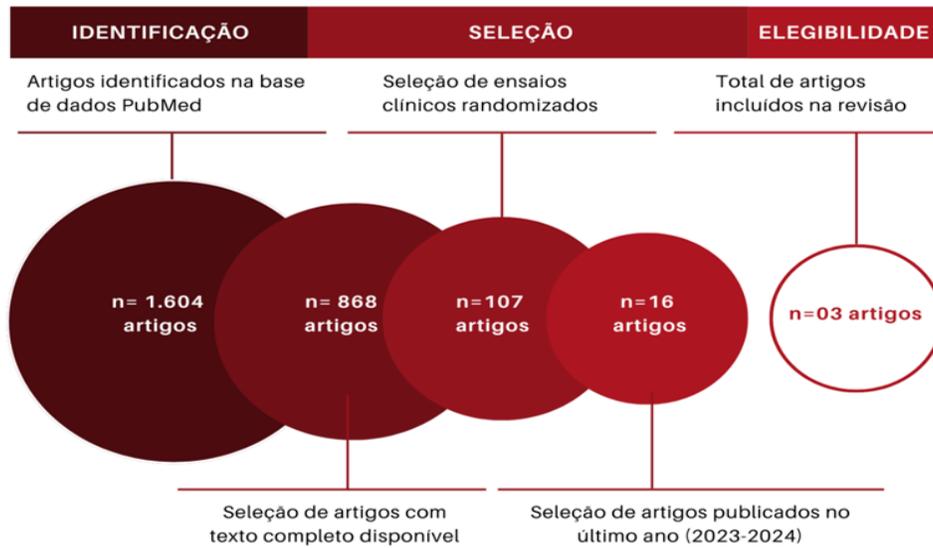
descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados no último ano (2023-2024); que possuíssem texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso da cetamina em pacientes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Os critérios de exclusão estabelecidos foram artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 1.604 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 868 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos randomizados, encontraram-se como resultado 107 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2023-2024), foram encontrados 16 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 03 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	GLUE et al., 2024	LOO et al., 2023	ZOLGHADRIHA et al., 2024
Título	<i>Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: Double-blind active-controlled crossover study</i>	<i>Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial</i>	<i>Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial</i>
Objetivos	Avaliar dados de classificação de humor, segurança e tolerabilidade de pacientes com depressão resistente ao tratamento (DRT) tratados com cetamina e o controle psicoativo fentanil.	Avaliar a eficácia aguda e a segurança de um curso de 4 semanas de cetamina racêmica subcutânea em participantes com depressão resistente ao tratamento (DRT).	Investigar os efeitos clínicos da cetamina intravenosa nos sintomas de depressão resistente ao tratamento (DRT) e ideação suicida.
Tipo de Estudo	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, ativo-controlado.	Estudo multicêntrico de fase 3, duplo-cego, randomizado e controlado.	Ensaio clínico randomizado, controlado e cego para avaliadores.
Método/ Amostra	O estudo utilizou cetamina racêmica intramuscular em 25 pacientes com DRT. As doses de cetamina foram de 0,5 e 1 mg/kg, e o controle psicoativo foi fentanil 50 mcg, administrado em intervalos semanais.	Os participantes receberam cetamina racêmica subcutânea duas vezes por semana ou midazolam por 4 semanas. Inicialmente, o estudo testou cetamina em dose fixa de 0,5 mg/kg versus midazolam 0,025 mg/kg.	Os participantes foram aleatoriamente designados para dois grupos: o grupo de intervenção recebeu uma dose de 0,5 mg/kg de cetamina, enquanto o grupo de controle recebeu solução salina normal.
Principais Resultados	No geral, 14 dos 25 pacientes foram respondedores para qualquer dose de cetamina. A cetamina foi geralmente segura e bem tolerada, confirmando sua atividade contra sintomas depressivos e de ansiedade em pacientes com DRT.	Os efeitos adversos agudos (psicotomiméticos, aumento da pressão arterial) foram resolvidos em 2 horas, sendo a cetamina adequadamente eficaz e segura no tratamento de DRT durante um período de tratamento de 4 semanas.	Após 01 hora da administração do tratamento com cetamina, houve uma melhora notável e significativa tanto nos sintomas de depressão quanto na ideação suicida em pacientes com DRT.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

DISCUSSÃO

Mesmo com os avanços no campo do tratamento medicamentoso para o transtorno depressivo maior, até um terço dos pacientes com esse diagnóstico não apresentam remissão dos sintomas após quatro tentativas de tratamento padrão, quadro que caracteriza a depressão resistente ao tratamento (DRT). Aliado a isso, os efeitos desejados durante o uso do tratamento padrão do transtorno depressivo podem levar mais de duas semanas, tempo em que os sintomas depressivos podem recorrer, piorar e ocorrer em uma ideação suicida.^{17,19}

Nesse âmbito, surgem os resultados promissores que utilizam a cetamina como fármaco no tratamento do transtorno depressivo maior, com destaque para os pacientes com DRT. O seu uso nessa condição, já estudado desde os anos 2000, baseia-se na sua ação de bloqueio do glutamato, ao atuar como antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), e está relacionada com o equilíbrio dos neurotransmissores e uma melhora do humor.¹⁷⁻¹⁹

Igualmente, a cetamina também mostrou produzir fatores neurotróficos derivado do cérebro (BDNF), proteína que promove o crescimento e a sobrevivência dos neurônios, característica essencial tendo em vista que esse potencial de neuroplasticidade pode reparar e fortalecer estruturas danificadas em razão do transtorno depressivo maior (TDM). Esses achados culminaram na aprovação do seu uso, na formulação de spray nasal, em pacientes com DRT em 2019.¹⁷⁻¹⁹

Por outro lado, outra via de administração de cetamina disponível para administração em testes que a utilizaram como antidepressivo é por meio de infusões intravenosas, formulação que foi alvo de três recentes estudos na área. O primeiro deles foi conduzido de forma a investigar os efeitos clínicos, em especial os efeitos adversos, que o uso da cetamina intravenosa apresenta no TDM e na ideação suicida.¹⁷

Nele, 64 pacientes com diagnóstico de DRT foram randomizados em grupos que receberam cetamina na dose de 0,5 mg/kg intravenosa (n = 32) ou solução salina (n = 32). Todos os pacientes foram instruídos a continuarem a receber o tratamento farmacológico habitual e foram avaliados quanto à gravidade da depressão e da ideação suicida em até 2 meses após a injeção através das escalas de Montgomery-Asberg e de Ideação Suicida de Beck (BSIS), respectivamente.¹⁷

A avaliação dos resultados mostrou que houve melhora dos sintomas depressivos e da ideação suicida já na primeira hora após a administração no grupo que recebeu cetamina em comparação com o grupo placebo. No entanto, apesar da diferença estatística entre os grupos em ambos os escores, algo que permaneceu até dois meses após a administração da cetamina, houveram efeitos colaterais como aumento de frequência cardíaca, cefaleia e tontura nos pacientes deste mesmo grupo.¹⁷

Esse início rápido de ação e o seu efeito sustentado que foram observados nos pacientes que receberam a administração intravenosa

da cetamina demonstram o seu potencial de alívio dos sintomas do TDM em comparação com outras abordagens tradicionais para essa condição, achado que os autores do estudo atribuem como contribuição para o corpo de evidências relacionadas ao tratamento da DRT.¹⁷

Já outro recente estudo, parte de um estudo maior que explorou biomarcadores de eletroencefalograma (EEG) associados à resposta de humor em pacientes com DRT, avaliou a segurança e a tolerabilidade que esses pacientes tratados com cetamina apresentavam. Nele, 50 pacientes diagnosticados com DRT foram randomizados para receber cetamina intramuscular nas doses de 0,5 e 1 mg/kg (n = 25) ou fentanil 50 mcg (n = 25) a fim de se ter um controle psicoativo.¹⁸

Os pacientes foram monitorados antes e após a administração dos diferentes tratamentos quanto aos seus sinais vitais, à pontuação da escala MADRS e HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Os resultados mostraram que após 1 hora da administração da cetamina, para ambas as doses estudadas, 14/25 dos pacientes apresentaram redução e manutenção das escalas que avaliam depressão e 18/25 para escala que avalia ansiedade, embora efeitos colaterais como tontura e embaçamento da visão tenham sido observados no grupo que recebeu cetamina.¹⁸

Já no grupo controle que recebeu fentanil apenas 1/25 paciente obteve melhora da pontuação da escala que avalia depressão e 3/25 na escala correspondente à ansiedade,

com a sonolência sendo o efeito adverso mais relatado. Segundo os autores desse estudo, esses resultados confirmam a atividade da cetamina contra os sintomas depressivos e ansiosos em pacientes com DRT.¹⁸

Por outro lado, como a via ideal de administração da cetamina parecia incerta até o momento, outro recente estudo também avaliou a eficácia e a segurança do uso de cetamina racêmica no tratamento da DRT, porém em um intervalo de tempo de 4 semanas e usando a via subcutânea como via de administração em pacientes. Dessa forma, na Austrália e Nova Zelândia, foram randomizados 181 pacientes diagnosticados com DRT foram randomizados em dois coortes que conteve grupos que receberam cetamina subcutânea ou midazolam (controle) porém que divergiam entre os coortes quanto a flexibilidade ou não da dose administrada.¹⁹

Todos os pacientes foram avaliados quanto à remissão dos sintomas de acordo com a escala Montgomery-Asberg ao final do tratamento. Ao final das 4 semanas de tratamento, a análise dos resultados observou que aqueles que receberam cetamina apresentaram uma redução maior da pontuação da escala, algo observado em ambos os grupos de coorte em comparação com aqueles que receberam midazolam.¹⁹

O melhor perfil de eficácia foi observado na coorte 2 cuja taxa de remissão dos sintomas do grupo que recebeu cetamina chegou a 19,6% em comparação com os 2% observados nos

pacientes que receberam midazolam, ainda que eventos adversos agudos como aumento da pressão arterial tenham sido observados com maior prevalência neste mesmo grupo. Os autores deste estudo concluem que uma mistura de cetamina racêmica subcutânea adequadamente dosada se mostrou eficaz e segura no tratamento da DRT durante um período de tratamento de até quatro semanas, destacando a viabilidade e praticidade da via subcutânea nesse contexto.¹⁹

CONCLUSÃO

Os estudos revisados destacam a cetamina como uma promissora intervenção para o tratamento da depressão resistente ao tratamento (DRT), evidenciando sua rápida ação e efeitos sustentados na redução dos sintomas depressivos e da ideação suicida. A administração intravenosa da cetamina demonstrou eficácia significativa em comparação com placebos e tratamentos convencionais, proporcionando alívio imediato que se mantém por semanas após a administração. Apesar dos benefícios terapêuticos observados, é importante considerar os efeitos colaterais relatados, como aumento da frequência cardíaca e tontura, que são relevantes para o manejo clínico.

Além disso, a cetamina racêmica administrada por via subcutânea também apresentou resultados encorajadores, com taxas de remissão de sintomas superiores às dos

tratamentos comparativos, como o midazolam. Este achado ressalta a viabilidade dessa via de administração como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento contínuo da DRT. Portanto, os estudos revisados fortalecem o papel da cetamina como uma estratégia terapêutica inovadora e potencialmente transformadora para pacientes com depressão resistente ao tratamento, oferecendo novas perspectivas para o manejo clínico desta condição desafiadora.

REFERÊNCIAS

1. H1. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):649-659.
2. Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, et al. The prevalence and National Burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(2):20m13699.
3. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(Suppl):39-47.
4. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 13):23-29.
5. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26(3):222-232.
6. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. STARD Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STARD): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119-42.
7. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, et al. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013. *Psychiatr Serv*. 2014;65(8):977-987.
8. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STARD report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917.
9. McIntyre RS, Prieto R, Schepman P et al. Healthcare resource use and cost associated with timing of pharmacological treatment for major depressive disorder in the United States: a real-world study. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:2169-77.
10. McIntyre RS, Millson B, Power GS. Burden of treatment resistant depression (TRD) in patients with major depressive disorder in Ontario using Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) databases: economic burden and healthcare resource utilization. *J Affect Disord*. 2020;277:30-8.
11. Sussman M, O'sullivan AK, Shah A et al. Economic burden of treatment-resistant depression on the U.S. health care system. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25:823-35.
12. Jensen KJ, Gronemann FH, Ankarfeldt MZ et al.

Healthcare resource utilization in patients with treatment-resistant depression – A Danish national registry study. *PLoS One*. 2022;17:e0275299.

13. Singh B, Vande Voort JL, Frye MA, Kung S. Can ketamine be a safe option for treatment-resistant bipolar depression? *Expert Opin. Drug Saf*. 2022;21:717-720.

14. Singh B, Vande Voort JL, Riva-Posse P, Pazdernik VM, Frye MA, Tye SJ. Ketamine-Associated Change in Anhedonia and mTOR Expression in Treatment-Resistant Depression. *Biol. Psychiatry*. 2023;93:65-68.

15. Zarate CA, Niciu MJ. Ketamine for depression: Evidence, challenges and promise. *World Psychiatry*. 2015;14:348-350.

16. Joseph B, Parsaik AK, Ahmed AT, Erwin PJ, Singh B. A Systematic Review on the Efficacy of Intravenous Racemic Ketamine for Bipolar Depression. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2021;41:71-75.

17. Zolghadriha A, Anjomshoaa A, Jamshidi MR, & Taherkhani F. Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial. *BMC psychiatry*. 2024;24(1):341.

18. Glue P, Neehoff S, Beaglehole B, Shadli S, McNaughton N, & Hughes-Medlicott NJ. Ketamine for treatment-resistant major depressive disorder: Double-blind active-controlled crossover study. *Journal of Psychopharmacology*. 2024;38(2):162-167.

19. Loo C, Glozier N, Barton D, Baune BT, Mills NT, Fitzgerald P, ... & Rodgers A. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2023;223(6):533-541.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.